

소아알레르기 질환에서 류코트리엔조절제의 역할

최봉석¹, 손명현², 김규연²

¹경북대학교 의학전문대학원 소아과학교실, ²연세대학교 의과대학 소아과학교실 및 알레르기연구소

The role of leukotriene modifier in pediatric allergic disease

Bong Seok Choi¹, Myung Hyun Sohn², Kyu-Earn Kim²

¹Department of Pediatrics, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu; ²Department of Pediatrics and Institute of Allergy, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Leukotriene (LT) modifiers are composed of leukotriene receptor antagonists and 5-lipoxygenase inhibitors. LTs, C4, D4, and E4 are collectively termed cysteinyl LTs and best are the characterized receptors for cysLTs are cysLT₁ and cysLT₂. cysLT₁ ligation mediates sustained bronchial contraction, mucosal secretion, and edema, which are central to the pathogenesis of asthma. cysLT₂ ligation is thought to contribute to edema, inflammation, and tissue fibrosis in asthma. LT modifiers attenuate bronchoconstriction responses and exert anti-inflammatory effects, reflected by reduced eosinophil counts in the peripheral blood, sputum, and bronchoalveolar lavage fluid of asthmatic patients. Inhaled corticosteroids are generally superior to LT modifiers as a first-line controller. However, LT modifiers are easy to administer, have good compliance, and have excellent safety. LT modifiers are recommended for asthmatic children aged ≤ 5 years as a first-line controller. The Japanese Guideline for Childhood Asthma recommends LT modifiers, as a first-line controller prior to inhaled corticosteroid for children aged < 2 years. LT modifiers can improve asthma control as add-on therapy with ICS. They can also be effective for exercise-induced asthma. LT modifiers are recommended for the treatment of allergic rhinitis in combination with H1-antihistamines or as a first-line drug for patients who cannot or do not wish to use intranasal corticosteroids. LT modifiers can also be considered for add-on therapy in the treatment of chronic urticaria, atopic dermatitis, and other allergic diseases. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3:255-260)

Keywords: Leukotriene antagonist, Asthma, Allergic rhinitis, Atopic dermatitis, Urticaria

서 론

류코트리엔조절제에는 류코트리엔 수용체 길항제(leukotriene receptor antagonist)와 류코트리엔 생성 억제제(5-lipoxygenase inhibitors)가 있다. 류코트리엔 수용체 길항제에는 zafirlukast, montelukast, pranlukast가 있으며 1995년부터 임상에서 사용되기 시작하였다. 한국에서는 1998년부터 pranlukast (Onon, Ono Pharmaceutical Co., Osaka, Japan)를 시작으로 montelukast (Singulair, MSD, Haarlem, The Netherlands), zafirukast (Accolate, Astra Zeneca, London, UK) 등이 발매되었다. 류코트리엔 생성 억제제에는 zileuton (Zyflo, Abbott Laboratories, Chicago, IL, USA)이 있으며 1996년 미국에 도입되었고 현재 국내에는 유통되지 않는다. 본 중

설에서는 류코트리엔과 수용체에 대한 기초적인 사항들과 여러 알레르기 질환에서 류코트리엔조절제의 역할에 대하여 알아보았다.

류코트리엔의 합성 경로

류코트리엔(leukotriene, LT)이라는 이름은 생성물이 최초로 밝혀진 것이 백혈구에서였고, 세 개의 이중 결합구조(-triene)를 가지고 있음에 기인하였으며 이후 백혈구 이외의 다른 면역 세포들에서도 발견되고 있다. 세포막 내의 phospholipid는 phospholipase A₂에 의해 arachidonic acid (AA)로 대사된다. AA는 세포질 내로 유리되어 cyclooxygenase pathway를 통해 prostaglandin이나 thromboxane을 형성하거나 5-lipoxygenase pathway를 거쳐 LT를 형성한다.

Correspondence to: Kyu-Earn Kim <http://orcid.org/0000-0002-5730-3331>

Department of Pediatrics, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 211 Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-720, Korea

Tel: +82-2-2019-3353, Fax: +82-2-3461-9473, E-mail: kekim@yuhs.ac

• This study was supported by a grant of the Korea Health Technology R&D Project through the Korea Health Industry Development Institute (KHIDI), funded by the Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (grant number : H11C1404).

Received: February 7, 2015 Revised: February 24, 2015 Accepted: February 24, 2015

© 2015 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>).

5-lipoxygenase pathway에서 AA는 5-lipoxygenase (5-LO)에 의해 5-hydroperoxyeicosatetraenoic acid를 거쳐 LTA₄를 형성한다. 이 과정에 5-LO activating protein이 필요하다.¹⁾

LTA₄는 류코트리엔 B₄ 또는 cysteinyl leukotriene (cysLT)인 LTC₄로 전환되며 이는 LTD₄, LTE₄로 전환된다(Fig. 1).

류코트리엔 수용체 및 류코트리엔의 생물학적 활성

cysLT의 수용체는 cysLT₁, cysLT₂로 분류된다. cysLT₁은 LTD₄와 가장 강하게 결합하고 LTC₄, LTE₄ 순의 결합력을 보이며 지속적인 기관지 수축 및 점액 분비, 부종 등 천식의 병인에 중심적인 역할을 한다. cysLT₂는 LTC₄와 LTD₄에 비슷하게 가장 강한 결합력을 보이며 LTE₄가 다음 순서의 결합력을 보인다. cysLT₂ 작용에 대해서는 상대적으로 잘 알려져 있지 않으나 염증, 부종, 조직 섬유화 등에 관여하는 것으로 생각한다.²⁾ LTB₄의 수용체에는 BLT₁과 BLT₂가 있다. LTB₄는 주로 BLT₁을 통해 호중구 및 기타 백혈구의 동원 및 활성화를 보인다. BLT₂는 낮은 친화도의 수용체로 역할은 아직 잘 알려져 있지 않다.

최근 기도 개형(airway remodeling)에 cysLT가 관여한다는 보고들이 있다. 천식 소아에서 호기가스 분석상 cysLT 농도가 기저막 두께와 비례하는 것으로 보고되었으며 cysLT가 상피 세포에서 점액 분비를 증가시키고 interleukin-13에 의한 평활근의 증식에 중요한 역할을 한다는 보고도 있다.³⁾

류코트리엔 길항제의 개요 및 각 약제별 특징

1. 류코트리엔 수용체 길항제

1) Montelukast

Montelukast는 정제 및 추정, 과립 등의 형태가 있으며 경구 투여한다. 하루에 한번 복용하며 cysLT₁ 수용체 길항제로 작용한다. 반감기는 2.7-5.5시간이며 간에서 대사되고 CYP3A4, CYP2C9와 연관되며 담도로 배설된다. 일반적으로 생후 6개월 이후부터 사용한다.

2) Pranlukast

cysLT₁ 수용체 길항제로 반감기는 1.5시간이며 하루 2회 경구로 복용한다. 간에서 대사되고 CYP3A4가 연관되며 1세 미만에서는 아직 안전성이 확립되지 않았다.

3) Zafirlukast

cysLT₁ 수용체 길항제로 작용하며 미국 시장에서 처음으로 도입된 류코트리엔 수용체 길항제이다. 하루 2회 복용하며 아직 12세 이상에서만 허가를 받은 상태이다. 반감기는 10시간 정도이며 간에서 대사되고 CYP2C9가 연관되며 담도로 배설된다.

2. 류코트리엔 생성 억제제

5-LO 억제제로는 zileuton 한 가지만 임상적으로 유용하나 현재 국내에는 유통되지 않고 있다. 12세 이상에서 사용 가능하며 반감

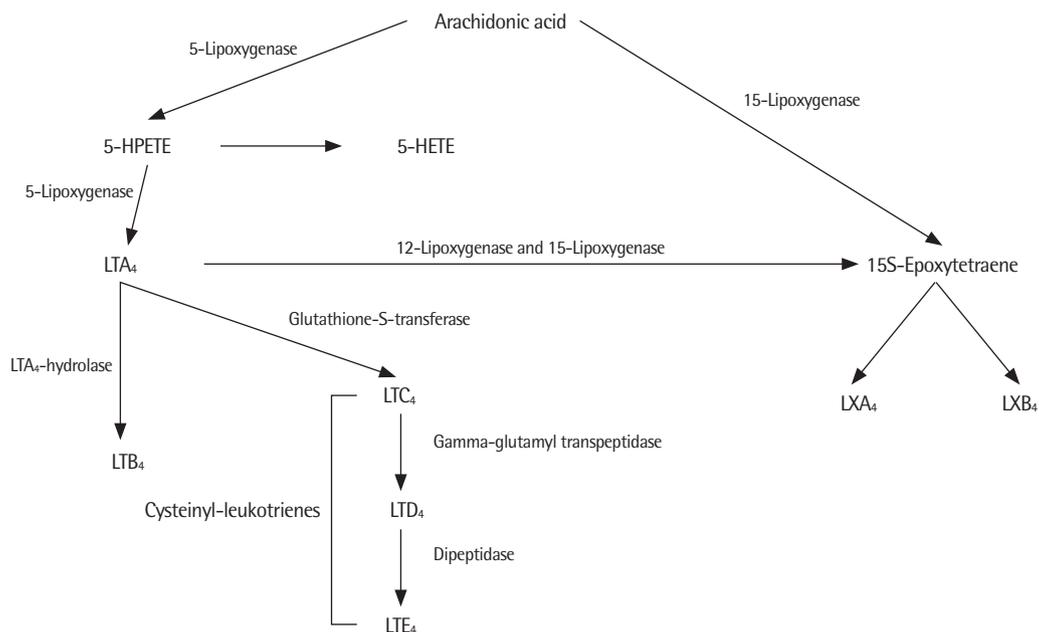


Fig. 1. Major pathways for leukotriene and lipoxin formation. 5-HPETE, 5-hydroperoxyeicosatetraenoic acid; 5-HETE, 5-hydroxyeicosatetraenoic acid; LT, leukotriene; LX, lipoxins.

기는 2.5시간이다. 간에서 대사되고 CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4와 연관되며 신장으로 배설된다.

천식에서의 류코트리엔조절제

여러 연구들에서 류코트리엔조절제는 기관지 수축 반응을 감소시키는 것으로 보고되었으며,⁴⁾ 천식 환자의 말초혈액, 객담, 기관지 세척액에서 호산구 수를 감소시키는 항염증 효과도 보인다.⁵⁾ 많은 경우들에서 천식의 장기적인 관리에 효과적이며 투여 1-2주 내에 천식의 악화 빈도를 줄이기도 한다.⁶⁾

1. 1차 조절제로서의 류코트리엔조절제

만성 천식 환자를 대상으로 한 위약 대조 연구에서 류코트리엔조절제인 5-LO 억제제 및 류코트리엔 수용체 길항제는 폐기능, 주간 및 야간 증상, 삶의 질, 속효성 완화제의 사용, 급성 악화 등의 개선 효과를 보였다.⁷⁾ 류코트리엔 수용체 길항제와 5-LO 억제제를 1차 조절제로 직접 비교한 전향적 연구에서는 경증-중등증의 천식 환자를 대상으로 하였으며 12주 투여 후 비교 시 zileuton 투여군이 최대호기속도, 증상 점수에서 montelukast 투여군보다 더 좋은 결과를 보였다.⁸⁾

천식의 1차 조절제로는 흡입용 스테로이드제가 류코트리엔조절제보다 일반적으로 우위에 있으며 폐기능의 개선이나 염증의 조절

등의 면에서 더 나은 효과를 보이며 이는 소아에서도 유사한 결과를 보인다.⁹⁾ 그러나 류코트리엔조절제는 투여가 간편하여 순응도가 높고 안전성이 우수한 장점이 있다. 스테로이드제에 대한 거부감이 심하거나 흡입용 스테로이드제로 인한 신 목소리 등의 부작용이 심한 경우, 알레르기비염이 동시에 있는 경우, 흡입기에 대한 순응도가 떨어지는 경우, 아스피린 과민성 천식 등의 경우 류코트리엔조절제가 좋은 대안이 될 수 있다.

대한 소아알레르기 호흡기학회의 2008 소아·청소년 천식 진료 가이드라인에서는 0-5세 소아의 step 2 유지치료에서 저용량의 흡입용 스테로이드제 또는 류코트리엔조절제를 선호 약제로 추천하고 있으며 6세 이상에서는 대체 약제로 추천하고 있다(Fig. 2). 2014년 일본 소아천식 가이드라인에서는 2세 미만의 소아의 step 2 치료에서 저용량 흡입 스테로이드제보다 류코트리엔조절제를 기본 약물로 권고하고 있다.⁶⁾

2. 병합요법에서의 류코트리엔조절제

저농도 흡입용 스테로이드제 단독으로 천식이 잘 조절되지 않는 경우 류코트리엔조절제의 추가는 폐기능 및 천식 조절을 개선시키며¹⁰⁾ 개선 정도는 흡입용 스테로이드제를 두 배 증량한 것과 유사한 것으로 보고되었다.¹¹⁾ 흡입용 스테로이드제 단독으로 조절이 불충분한 천식 환자에서 류코트리엔조절제를 추가한 경우와 지속성 β₂ 항진제를 추가한 경우를 비교한 몇몇 연구에서는 류코트리엔조

0-5세

	Step 1	Step 2	Step 3	Step 4	Step 5
Preferred	SABA prn	Low-dose ICS or LTM	Medium-dose ICS or Low-dose ICS + LABA or LTM	High-dose ICS or Medium-dose ICS + LABA or LTM	High-dose ICS + oral corticosteroid or Anti-IgE
Alternative		Theophylline	Theophylline	Theophylline	
Each step: Patient Education & Environmental Control					
Quick-Relief Medication	- 증상이 있으면 SABA 치료가 요구된다. - 바이러스 호흡기 감염: SABA를 4-6시간마다 흡입해야 한다. 1일 이상 규칙적 흡입 치료가 요구될 때에는 전문의에게 의뢰해야 한다. 심한 증상의 악화 혹은 병력의 경우 단기간의 경우 스테로이드를 사용해야 한다. - 주의: SABA의 빈번한 사용이 필요한 경우는 step up을 고려해야 한다.				

6세 이상

	Step 1	Step 2	Step 3	Step 4	Step 5
Preferred	SABA prn	Low-dose ICS	Medium-dose ICS or Low-dose ICS + LABA or LTM or Theophylline	High-dose ICS or Medium-dose ICS + LABA or LTM or Theophylline	High-dose ICS + oral corticosteroid or Anti-IgE
Alternative		LTM or Theophylline			
Each step: Patient Education & Environmental Control					
Quick-Relief Medication	- 증상이 있으면 20분 간격으로 3회까지 SABA 치료를 할 수 있다. 단기간의 경우 스테로이드 치료도 고려할 수 있다. - 주의: 1주일에 2일 이상 SABA 치료가 요구될 때는 천식 조절이 잘 안되고 있다는 것을 의미하며 step up을 고려해야 한다.				

Fig. 2. Stepwise approach for asthma management in childhood. SABA, short acting β₂ agonist; pm, pro re nata; ICS, inhaled corticosteroid; LTM, leukotriene modifier; LABA, long acting β₂ agonist (2008 Guideline for childhood asthma. Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease).

절제가 염증의 조절에서 우위에 있었으며 지속성 β_2 항진제는 폐기능 개선의 측면에서 우위를 보였다.¹²⁾

3. 운동유발성 천식에서의 류코트리엔조절제

운동유발성 천식 환자의 객담 및 호기가스에서 cysLT의 농도가 높게 보고되었으며 한 연구에서는 4-8주 동안 매일 montelukast를 투여한 후 salmeterol을 감량하여도 운동 유발성 기관지수축에 대한 예방 효과가 지속되는 것으로 보고하였다.¹³⁾ 8-12세의 운동유발성 천식 환자를 대상으로 한 국내 연구에서도 montelukast를 2개월 투여한 후 임상 증상의 개선 및 운동유발검사 소견의 호전을 보고하였다.¹⁴⁾ 미국 식약청은 2007년 15세 이상의 운동유발성 천식 환자의 예방에 montelukast의 사용을 승인하였고 2시간 전에 사용하도록 권고하였다.¹⁵⁾

알레르기비염에서의 류코트리엔조절제

류코트리엔은 비점막 혈관 평활근의 이완 작용을 보이며 혈관투과성 증가와 호산구의 이동을 촉진한다. 코막힘은 LTC₄ 농도와 연관성이 높은 것으로 알려져 있으며 재채기와 코 가려움증은 히스타민 농도와 관련된다. 이러한 이유로 류코트리엔조절제는 코막힘에 효과적일 수 있으며 장기 복용 시에 더 효과가 증가한다. 콧물과 재채기에 대해서는 투여 4주 내에 항히스타민제에 근접한 효과를 보인다.¹⁶⁾ 류코트리엔조절제는 비강 내 스테로이드제보다는 알레르기비염에 덜 효과적인 것으로 알려져 있다.¹⁷⁾ 항히스타민제와의 효과 비교에서는 다소 상반된 결과들을 보이며 2010년 The Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 가이드라인에서는 항히스타민제를 우선적으로 추천하고 있다. Montelukast와 2세대 항히스타민제(예, loratadine, fexofenadine)의 병합요법은 각 약물의 단독요법보다 증상 조절에 더 효과적일 수 있다.¹⁸⁾ 알레르기비염에서 일차적으로 추천되는 약제는 비강 내 스테로이드제이나 비강 내 스프레이를 사용하기 힘들거나 거부하는 환자의 경우 류코트리엔조절제 단독이나 항히스타민제와의 병합요법을 추천할 수 있다.¹⁹⁾ 또한 류코트리엔조절제는 천식과 알레르기비염이 동시에 있는 경우 유용하게 사용되며 알레르기결막염의 경우에도 증상 완화에 어느 정도 효과를 보인다.²⁰⁾ 류코트리엔조절제는 항히스타민제와 달리 졸립 등의 부작용은 보이지 않는다.

아토피피부염에서의 류코트리엔조절제

상피 세포에서도 호중구에서 유래한 LTA₄를 LTB₄, LTC₄로 전환시킬 수 있으며, cysteinyl LT는 혈관투과성을 증가시키고 피부 혈관을 확장시킨다.²¹⁾ 아토피피부염 환자에서 추출한 호염기구 및 호산구에서 다량의 cysteinyl LT의 분비를 보이며²²⁾ 아토피피부염 환

자에서 혈중 호염기구의 활성화 및 LTC₄ 분비의 증가를 보인다.²³⁾ 전신적인 cysteinyl LT 생산 정도의 지표로 삼는 노 중 LTE₄의 증가 여부는 아토피피부염 환자에서 다양한 결과를 보인다.²⁴⁾ 아토피피부염 환자에서 류코트리엔조절제에 대한 효과도 상반된 결과를 보인다. 중등증-중증 아토피피부염 소아를 대상으로 한 무작위 이중맹검위약대조시험에서는 montelukast를 투여한 군에서 가려움증, 수면 장애, 항히스타민제와 국소 스테로이드제의 사용 빈도 감소를 보였다.²⁵⁾ 반면 16-60세의 아토피피부염 환자를 대상으로 한 이중맹검위약대조시험에서는 montelukast 투여군이 위약군과 큰 차이를 보이지 않았다.²⁶⁾

만성두드러기에서의 류코트리엔조절제

류코트리엔은 두드러기의 병인에도 관련될 것으로 생각되어 왔다. 활성화된 비만 세포는 히스타민 외에도 류코트리엔을 생산 및 분비하며 LTD₄를 피내주사하면 심한 팽진과 발적을 보인다.²⁷⁾ 유럽 알레르기학회의 2013년 두드러기 치료 가이드라인²⁸⁾에서는 만성 두드러기의 치료를 위해 2세대 항히스타민제를 1차적으로 투여하며 2주 이상 증상이 지속되는 경우 4배까지 증량해 보고 1-4주 동안 증상 지속 시 omalizumab, ciclosporin A, montelukast 등의 추가 치료를 추천하고 있다. 류코트리엔조절제는 두드러기에서 투여 후 효과를 보일 때까지의 기간은 다양하여 길면 수 주가 걸리기도 한다.²⁹⁾ 류코트리엔조절제가 만성 두드러기 환자에서 항히스타민제나 위약에 비해 큰 효과가 없었다는 보고들도 있으나 항히스타민제와 류코트리엔조절제의 병합요법은 항히스타민제 단독 요법보다 효과적인 것으로 보고된다.³⁰⁾

안정성

류코트리엔조절제는 비교적 안전하며 부작용이 거의 없는 것으로 보고되고 있다. Zafirlukast나 montelukast를 복용한 소수 (<2%)에서 아나필락시스, 혈관부종, 현기증, 소화불량, 근력약화, 간효소치 증가 등을 보였다. Montelukast를 복용한 환자들의 시판 후 조사(postmarketing surveillance)에서 극히 일부에서 자살 충동이나 행동, 정서 변화 등을 보인 것으로 보고되었으나 이후 진행된 연구들에서는 자살 충동의 증가를 보이지 않았다.³¹⁻³³⁾

Zileuton은 두통, 소화불량, 근육통, 백혈구감소증, 간효소치 증가, 수면 장애, 행동 변화 등의 부작용이 있을 수 있으며 상대적으로 다른 약제들보다 중한 부작용을 보일 수 있어 투여 중에 간효소치의 모니터링을 요할 수 있다. Churg-Strauss 증후군은 스테로이드 의존성 천식 환자에서 드물게 보고되었으며 대부분의 경우 경구 스테로이드제를 감량하는 중에 발생하여 기저에 있던 Churg-Strauss 증후군이 스테로이드제 감량으로 인해 드러났을 가능성이

제시되고 있다.³⁴⁾

결론

류코트리엔조절제는 현재 알레르기 질환에서 널리 사용되고 있는 약제로 여러 연구들을 통하여 그 효과와 안전성이 입증되었으며 천식 및 알레르기비염 등에서 보조적인 치료제로 추천된다. 아직 적응증으로 승인받지는 못하였으나, 아토피피부염, 만성두드러기 등의 다른 알레르기 질환에서도 추가 치료 약물로 고려해 볼 수 있는 등 그 활용 영역이 넓어지고 있다.

REFERENCES

- Peters-Golden M, Brock TG. 5-lipoxygenase and FLAP. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2003;69:99-109.
- Okunishi K, Peters-Golden M. Leukotrienes and airway inflammation. Biochim Biophys Acta 2011;1810:1096-102.
- Parameswaran K, Radford K, Fanat A, Stephen J, Bonnans C, Levy BD, et al. Modulation of human airway smooth muscle migration by lipid mediators and Th-2 cytokines. Am J Respir Cell Mol Biol 2007;37:240-7.
- Leigh R, Vethanayagam D, Yoshida M, Watson RM, Rerecich T, Inman MD, et al. Effects of montelukast and budesonide on airway responses and airway inflammation in asthma. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166:1212-7.
- Terashima T, Amakawa K, Matsumaru A, Yamaguchi K. Correlation between cysteinyl leukotriene release from leukocytes and clinical response to a leukotriene inhibitor. Chest 2002;122:1566-70.
- Hamasaki Y, Kohno Y, Ebisawa M, Kondo N, Nishima S, Nishimuta T, et al. Japanese Guideline for Childhood Asthma 2014. Allergol Int 2014;63: 335-56.
- Nelson H, Kemp J, Berger W, Corren J, Casale T, Dube L, et al. Efficacy of zileuton controlled-release tablets administered twice daily in the treatment of moderate persistent asthma: a 3-month randomized controlled study. Ann Allergy Asthma Immunol 2007;99:178-84.
- Kubavat AH, Khippal N, Tak S, Rijhwani P, Bhargava S, Patel T, et al. A randomized, comparative, multicentric clinical trial to assess the efficacy and safety of zileuton extended-release tablets with montelukast sodium tablets in patients suffering from chronic persistent asthma. Am J Ther 2013;20:154-62.
- Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. The role of inhaled corticosteroids and montelukast in children with mild-moderate asthma: results of a systematic review with meta-analysis. Arch Dis Child 2010;95:365-70.
- Phipatanakul W, Greene C, Downes SJ, Cronin B, Eller TJ, Schneider LC, et al. Montelukast improves asthma control in asthmatic children maintained on inhaled corticosteroids. Ann Allergy Asthma Immunol 2003; 91:49-54.
- Baumgartner RA, Martinez G, Edelman JM, Rodriguez Gomez GG, Bernstein M, Bird S, et al. Distribution of therapeutic response in asthma control between oral montelukast and inhaled beclomethasone. Eur Respir J 2003;21:123-8.
- Bjerner L, Bisgaard H, Bousquet J, Fabbri LM, Greening AP, Haahtela T, et al. Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults: one year, double blind, randomised, comparative trial. BMJ 2003;327:891.
- Edelman JM, Turpin JA, Bronsky EA, Grossman J, Kemp JP, Ghannam AF, et al. Oral montelukast compared with inhaled salmeterol to prevent exercise-induced bronchoconstriction. A randomized, double-blind trial. Exercise Study Group. Ann Intern Med 2000;132:97-104.
- Kim JH, Min UK, Choi SO, Lee SG, Hong SJ. Clinical effect of montelukast in exercise-induced asthma. J Asthma Allergy Clin Immunol 2002; 22:720-7.
- Pearlman DS, van Adelsberg J, Philip G, Tilles SA, Busse W, Hendeles L, et al. Onset and duration of protection against exercise-induced bronchoconstriction by a single oral dose of montelukast. Ann Allergy Asthma Immunol 2006;97:98-104.
- Okubo K, Baba K. A double-blind non-inferiority clinical study of montelukast, a cysteinyl leukotriene receptor 1 antagonist, compared with pranlukast in patients with seasonal allergic rhinitis. Allergol Int 2008;57: 383-90.
- Ratner PH, Howland WC 3rd, Arastu R, Philpot EE, Klein KC, Baidoo CA, et al. Fluticasone propionate aqueous nasal spray provided significantly greater improvement in daytime and nighttime nasal symptoms of seasonal allergic rhinitis compared with montelukast. Ann Allergy Asthma Immunol 2003;90:536-42.
- Cingi C, Gunhan K, Gage-White L, Unlu H. Efficacy of leukotriene antagonists as concomitant therapy in allergic rhinitis. Laryngoscope 2010; 120:1718-23.
- Lieberman PL, Settignano RA. Azelastine nasal spray: a review of pharmacology and clinical efficacy in allergic and nonallergic rhinitis. Allergy Asthma Proc 2003;24:95-105.
- Cingi C, Ozlugedik S. Effects of montelukast on quality of life in patients with persistent allergic rhinitis. Otolaryngol Head Neck Surg 2010;142: 654-8.
- Talbot SF, Atkins PC, Goetzl EJ, Zweiman B. Accumulation of leukotriene C4 and histamine in human allergic skin reactions. J Clin Invest 1985;76: 650-6.
- Taşkapan MO. Zileuton and atopic dermatitis. Ann Allergy Asthma Immunol 2001;87:162-3.
- Ruzicka T, Ring J. Enhanced releasability of prostaglandin E2 and leukotrienes B4 and C4 from leukocytes of patients with atopic eczema. Acta Derm Venereol 1987;67:469-75.
- Hishinuma T, Suzuki N, Aiba S, Tagami H, Mizugaki M. Increased urinary leukotriene E4 excretion in patients with atopic dermatitis. Br J Dermatol 2001;144:19-23.
- Ehlayel MS, Bener A, Sabbah A. Montelukast treatment in children with moderately severe atopic dermatitis. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2007; 39:232-6.
- Friedmann PS, Palmer R, Tan E, Ogboli M, Barclay G, Hotchkiss K, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of montelukast in adult atopic eczema. Clin Exp Allergy 2007;37:1536-40.
- Maxwell DL, Atkinson BA, Spur BW, Lessof MH, Lee TH. Skin responses to intradermal histamine and leukotrienes C4, D4, and E4 in patients with chronic idiopathic urticaria and in normal subjects. J Allergy Clin Immunol 1990;86:759-65.
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. Allergy 2014;69:868-87.
- Mora PM, Gonzalez Perez Mdel C, Jimenez Villarruel M, Rodriguez Castro E, Fogelbach GG. Therapeutic options in idiopathic chronic urticaria. Rev Alerg Mex 2005;52:77-82.
- Nettis E, Colanardi MC, Paradiso MT, Ferrannini A. Desloratadine in combination with montelukast in the treatment of chronic urticaria: a ran-

- domized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1401-7.
31. Philip G, Hustad C, Noonan G, Malice MP, Ezekowitz A, Reiss TF, et al. Reports of suicidality in clinical trials of montelukast. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:691-6.e6.
 32. Schumock GT, Stayner LT, Valuck RJ, Joo MJ, Gibbons RD, Lee TA. Risk of suicide attempt in asthmatic children and young adults prescribed leukotriene-modifying agents: a nested case-control study. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:368-75.
 33. Philip G, Hustad CM, Malice MP, Noonan G, Ezekowitz A, Reiss TF, et al. Analysis of behavior-related adverse experiences in clinical trials of montelukast. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:699-706.e8.
 34. Cho JH, Kim HJ, Moon JY, Jang SM, Kim HJ, Bae SW, et al. A case of Churg-Strauss syndrome in association with leukotriene modifier therapy when oral corticosteroids were withdrawn in an asthmatic patient. *J Asthma Allergy Clin Immunol* 2002;22:487-93.